

氏 名	大西 秀一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第 4238 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	腎尿細管カルニチントランスポータの機能解析とその生理的役割に関する研究
論文審査委員	教授 木村 聡城郎 准教授 檜垣 和孝 准教授 合葉 哲也

### 学位論文内容の要旨

腎尿細管刷子縁膜に発現するカルニチントランスポータの生理的役割を解明するために、カチオン性薬物分泌における  $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータの関連性を検討した。また、pivalic acid 及び valproic acid 誘発 L-carnitine 濃度低下の原因である pivaloylcarnitine (PC) 及び valproylcarnitine (VC) の尿排泄における OCTN2 の役割を検討した。

ブタ腎由来 LLC-PK<sub>1</sub> 細胞による tetraethylammonium (TEA) の経細胞輸送は頂側膜側酸性の  $\text{H}^+$  勾配存在下で促進されたが、L-carnitine 取り込みによる影響を受けなかった。また、ラット腎刷子縁膜小胞において、 $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータを介した TEA と L-carnitine のトランススチミュレーション効果は弱かった。よって、刷子縁膜を介したカチオン性薬物分泌における  $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータの寄与は小さいことが明らかとなった。

一方、PC 及び VC は LLC-PK<sub>1</sub> 細胞の  $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータにより輸送されなかったが、ラット摘出灌流腎によるこれらの再吸収活性は L-carnitine と同程度で強く、両評価系の結果は不一致であった。また、ラット OCTN2 による PC 取り込みは L-carnitine より低かったが、VC 取り込みは L-carnitine と同程度であり、これらの尿排泄における OCTN2 の寄与は異なっていた。さらに、ヒト OCTN2 (hOCTN2) による PC 及び VC の取り込み活性は L-carnitine より顕著に低かった。一方、いずれの評価系においても、PC 及び VC は L-carnitine 輸送を阻害した。よって、hOCTN2 による PC 及び VC の弱い輸送活性及び相互作用が薬剤性 L-carnitine 濃度低下に関与している可能性が明らかとなった。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、腎尿細管刷子縁膜に発現するカルニチントランスポータの生理的役割を解明するために、カチオン性薬物分泌と  $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータの関連性を検討した結果、また pivalic acid 及び valproic acid 誘発 L-carnitine 濃度低下の原因である pivaloylcarnitine (PC) 及び valproylcarnitine (VC) の尿排泄における OCTN2 の役割を検討した結果を論述したものである。

ブタ腎由来 LLC-PK<sub>1</sub> 細胞による tetraethylammonium (TEA) の経細胞輸送は頂側膜側酸性の  $\text{H}^+$  勾配存在下で促進されたが、L-carnitine 取り込みによる影響を受けなかった。また、ラット腎刷子縁膜小胞において、 $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータを介した TEA と L-carnitine のトランススチミュレーション効果は弱かった。よって、刷子縁膜を介したカチオン性薬物分泌における  $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータの寄与は小さいことを明らかにした。

一方、PC 及び VC は LLC-PK<sub>1</sub> 細胞の  $\text{Na}^+/\text{L}$ -カルニチンコトランスポータにより輸送されなかったが、ラット摘出灌流腎によるこれらの再吸収活性は L-carnitine と同程度で強く、両評価系の結果は不一致であった。また、ラット OCTN2 による PC 取り込みは L-carnitine より低かったが、VC 取り込みは L-carnitine と同程度であり、これらの尿排泄における OCTN2 の寄与は異なっていた。さらに、ヒト OCTN2 (hOCTN2) による PC 及び VC の取り込み活性は L-carnitine より顕著に低かった。一方、いずれの評価系においても、PC 及び VC は L-carnitine 輸送を阻害した。よって、hOCTN2 による PC 及び VC の弱い輸送活性及び相互作用が薬剤性 L-carnitine 濃度低下に関与している可能性を明らかにした。本論文は、系統的な実験により得られた結果に基づいて解析した新規性に富む内容を論述したもので、薬物動態学領域の進歩に貢献する内容であり、博士（薬学）の論文として合格と判定する。